



| | |
|-----------|---|
| Title | Pericytes Promote Abnormal Tumor Angiogenesis in a Rat RG2 Glioma Model |
| Author(s) | 細野, 純仁 |
| Journal | 2016 |
| URL | http://hdl.handle.net/10470/31567 |

主論文の要約

Pericytes Promote Abnormal Tumor Angiogenesis in Rat RG2 Glioma

ラット RG2 グリオーマを用いた腫瘍血管新生における周皮細胞の役割

東京女子医科大学大学院
外科系専攻脳神経外科学分野
(指導：川俣貴一教授)

細野 純仁

Acta Neuropathologica に投稿予定

【目 的】

悪性神経膠腫は腫瘍形成に伴う血管新生の盛んな腫瘍の一つとして知られている。従来より血管新生に関する多数の研究報告がなされているが、脳腫瘍形成に伴う腫瘍血管の構築過程やその機序を詳細に検討した研究報告は少ないのが現状である。本研究では脳腫瘍における血管新生において、周皮細胞(PC)を中心とした血液脳関門(BBB)を構成する微小血管構造の変化を形態学的に評価するとともにその意義について検証した。

【対象および方法】

実験はラットのグリオーマ細胞株 RG2 の同系の Fischer ラット雌への移植モデルを用い、全て東京女子医科大学実験動物取扱規約に従って行った。RG2 細胞 (1×10^6 個/10 μ l) を定位脳固定装置を用いてラットの大脳尾状核に移植し、7 日・10 日・14 日間飼育した後に 4%PFA で灌流固定し腫瘍組織を採取した。これらの凍結切片を用いて免疫組織化学的に腫瘍部血管の形成変化を解析した。血管内皮マーカーとして RECA-1、基底膜(BM)マーカーとして laminin、PC マーカーとして PDGFR β および desmin、他を用いて検索した。またトレーサー(Evans 青、デキストラン分子など)を用いて血管透過性を評価した。

【結 果】

腫瘍増殖に伴い、腫瘍血管の異常増殖とともに血管径が不均一で蛇行したり、糸球体様変化などの形態異常を示した。BBB の変化としては内皮細胞の増加に先行して PC の増殖を認めた。また、ラットの脳腫瘍血管においては正常脳血管では見られない desmin 陽性の PC が出現していた。さらにこれらの PC の中には基底膜関連コラーゲン特異的な HSP47 陽性の細胞が存在するとともに PC が架橋しながら BM が形成されている所見を認めた。機能的変化としては全てのトレーサーについて、腫瘍増殖に伴う顕著な血管外漏出を認めた。

【考 察】

今回用いたラット RG2 グリオーマモデルではヒトの膠芽腫に類似して、急速な腫瘍増殖と腫瘍血管の異常な血管網形成が確認できた。ただし、腫瘍血管に発現する PC は desmin 陽性化という形質変化した異常形態を有するものであった。また、これらの PC には HSP47 の発現を認めたことから BM 産生能を有しており、さらに新生血管部では PC が BM の産生を誘導した後に BM を足場にししながら内皮細胞の増殖を誘導している可能性が示唆された。産生された血管は透過性が亢進していたことから機能面においても異常であることが判明した。以上から、ラットグリーマ腫瘍内に形成される腫瘍血管は、異常な PC が積極的に血管新生を誘導していると考えられた。

【結 論】

ラット RG2 グリオーマにおける腫瘍血管に見られる形成異常は、desmin に陽性化した異常な PC によってもたらされた可能性が示唆された。